

Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Uehlinger)
Arbeit unter Leitung von PD. Dr. Chr. Hedinger

Kombinationsformen von Laenneescher Lebercirrhose mit Diabetes mellitus, ihre Beziehungen zur Hämochromatose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

Vorgelegt von
ALOIS REGLI
von Realp (Uri)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *E. Uehlinger* und PD. Dr. *Chr. Hedinger*

Zürich 1954
Druck von Benno Schwabe & Co. Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Uehlinger)
Arbeit unter Leitung von PD. Dr. Chr. Hedinger

Kombinationsformen von Laenneescher Lebercirrhose mit Diabetes mellitus, ihre Beziehungen zur Hämochromatose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

Vorgelegt von
ALOIS REGLI
von Realp (Uri)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *E. Uehlinger* und PD. Dr. *Chr. Hedinger*

Zürich 1954
Druck von Benno Schwabe & Co. Basel



Erschienen in den «Helvetica Medica Acta» Vol. 21, 1954, Fasc. 6, p. 535-548

Die Hämochromatose ist pathologisch-anatomisch durch eine Lebercirrhose und eine die Leber und mindestens auch das Pancreas und die peripankreatischen Lymphknoten betreffende Doppelpigmentierung mit Hämosiderin und Hämo-fuscin, d. h. Ceroid, gekennzeichnet. Der Diabetes mellitus stellt dagegen, obwohl er der Krankheit die Bezeichnung eines «diabète bronzé» eingetragen hat (*Marie*), nur ein fakultatives, wenn auch relativ häufiges Symptom dar. Ätiologie und Pathogenese der Hämochromatose sind unklar. *Sheldon* vertritt auf Grund seiner großen Literaturübersicht die Auffassung einer angeborenen Stoffwechselstörung. Gewisse Untersucher halten die Pigmentablagerung für entscheidend. Andere Autoren stellen dagegen die Lebercirrhose in den Vordergrund und betrachten Pigmentierung und andere Begleitsymptome nur als sekundäre Folgen der Leberkrankheit (s. bei *Sheldon*).

Es stellt sich daher die Frage, ob sich aus Grenzfällen eventuelle Rückschlüsse auf die Genese dieser Erkrankung machen lassen. Unter Grenzfällen verstehe ich wie *Hedinger* Beobachtungen einer unvollkommenen Hämochromatose, bei welchen nach dem bisherigen Verlauf und den pathologisch-anatomischen Befunden angenommen werden darf, daß sie sich zu

einer Hämochromatose hätten entwickeln können. Hier wären Beobachtungen reiner Pigmentcirrhosen einzuordnen, bei denen wohl Cirrhose und typische Pigmentierung der Leber vorliegen, bei denen die Pigmentierung aber andere Organe, wie Pancreas und peripankreatische Lymphknoten, noch nicht ergriffen hat. Ob Beobachtungen reiner Pigmentierung ohne Cirrhose ebenfalls als Grenzfälle aufzufassen sind, ist vorläufig recht fraglich, da der sichere Beweis eines Überganges zum Vollbild der Hämochromatose noch nicht eindeutig erbracht worden ist (s. bei *Hedinger*).

Gibt es aber nicht auch andere Grenzfälle wie Lebercirrhosen mit den für Hämochromatose typischen Komplikationen ohne Pigmentierung? In erster Linie ist an Kombinationsformen von Lebercirrhose mit Diabetes mellitus zu denken, die sozusagen ein pigmentfreies Vorstadium einer Hämochromatose darstellen könnten. An Hand der Sektionsbefunde des pathologischen Institutes der Universität Zürich soll deshalb die Häufigkeit der Kombination von Diabetes mellitus mit Lebercirrhose, abgesehen von Pigmentcirrhose und eigentlicher Hämochromatose, kontrolliert werden. Gleichzeitig soll die Frage geprüft werden, ob klinische Angaben über die zeitlichen Verhältnisse und pathologisch-anatomische Befunde Hinweise auf das Vorliegen einer unpigmentierten Vorstufe der Hämochromatose geben.

Häufigkeit der Kombination von Lebercirrhose mit Diabetes mellitus

Pathologisch-anatomische Untersuchungen. Die Angaben in der Literatur lauten unterschiedlich. Ausgehend von der Lebercirrhose fand *Rössle* bei 175 Sektionsfällen die Kombination dieser Erkrankung mit einem Diabetes mellitus nur dreimal. *Constam* beobachtete unter 160 Patienten, bei denen eine Lebercirrhose verschiedener Grade autoptisch gesichert wurde, 16mal, d. h. in 10% der Fälle, einen Diabetes mellitus. Viel zahlreicher sind Untersuchungen über Lebercirrhose bei Diabetikern. *Leevy* untersuchte 380 Diabetiker mit Leberfunktionsproben. 148 Diabetiker zeigten Zeichen einer Leberdysfunktion. Bei 37 Zuckerkranken wurde eine Leberbiopsie vorgenommen. Unter 22 Beobachtungen mit pathologischen Leberfunktionen fand man 8 portale Cirrhosen, 5 fettige Entartungen und 9 normale Lebern, während die 15 Vergleichsfälle mit physiologischen Leberfunktionsproben histologisch eine normale Leber zeigten.

Klinische Untersuchungen. Nach von *Noorden* leiden 2,6% der Zuckerkranken an einer Lebercirrhose. *Schliack* stellte bei 1000 Diabetikern 10mal, d. h. in 1% der Fälle, eine Lebercirrhose fest. Außerdem fand er 4 Patienten, bei denen klinisch die Diagnose Bronzediabetes gestellt wurde. Ähnliche Verhältnisse fanden auch *Fränkel*, *Asbury* und *Baker*, die bei 3453 Diabetikern in 36 Fällen, d. h. bei ungefähr 1% der Beobachtungen, eine Lebercirrhose feststellten. 31 dieser Patienten waren chronische Alkoholiker. Bei 21 Patienten wurde der Diabetes vor der Cirrhose entdeckt, bei 15 Patienten

kam die Cirrhose zuerst. Diabetes als einziges ursächliches Agens für die Cirrhose war nur bei einem einzigen Patienten zu eruieren (0,12%). Auch *Joslin* betrachtet die Lebercirrhose als seltene Komplikation des Diabetes: unter 1226 Zuckerkranken fand er eine Lebercirrhose nur bei 6 Patienten. *Reinberg* und *Lipson* kommen zum Schlusse, daß überhaupt kein Unterschied in der Häufigkeit des Vorkommens von Lebercirrhose bei Zuckerkranken oder Nicht-Zuckerkranken bestehe.

Eigene Untersuchungen. Um eine klare Abgrenzung zu treffen, habe ich nur das anuläre Stadium der Laennecschen Lebercirrhose, nicht aber die wesentlich häufigeren insulären und interinsulären Formen berücksichtigt. Auch Fett- und Pigmentcirrhosen wurden ausgeschlossen. Die Kontrolle der autoptischen Befunde des pathologischen Institutes der Universität Zürich von sieben Jahren, den Jahren 1947–1953, ergibt folgende Zahlen (Tab. 1): Unter 12 069 Sektionen sind 302 Fälle von anulärer Lebercirrhose (2,5%) registriert worden. In 403 der 12 069 Fälle wurde klinisch die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt (3,3%). Bei 29 Beobachtungen besteht eine Kombination von anulärer Laennecscher Lebercirrhose mit Diabetes mellitus (s. Tab. 2). Auf die Fälle von anulärer Laennecscher Lebercirrhose des Institutes berechnet, beträgt die Häufigkeit des Diabetes mellitus 9,6%. Umgekehrt leiden 7% der Zuckerkranken gleichzeitig an einer anulären Laennecschen Lebercirrhose. Alter und Geschlechtsverteilung dieser Beobachtungen sind aus Tab. 2 ersichtlich. Männer weisen diese Kombination ungefähr 2mal häufiger auf als Frauen. Das Durchschnittsalter ist bei den weiblichen Patienten wesentlich höher als bei den Männern. Die Differenz beträgt im Durchschnitt 8 Jahre. 14 der 29 Kranken sind chronische Alkoholiker, darunter zwei Frauen (Tab. 3).

Die Häufigkeit des gleichzeitigen Vorkommens beider Krankheiten beträgt 29 auf 12 069, d. h. 2,4‰. Die zufällige Erwartung wird dagegen nur mit 0,83‰ errechnet. Das Zusammentreffen ist also fast 3mal häufiger, als der zufälligen Erwartung entsprechen würde. Die Kombinationsfälle sind bei meinen Beobachtungen auch wesentlich häufiger als bei denjenigen der Literatur. Wenn man berücksichtigt, daß wir nur schwere, d. h. anuläre Cirrhosen zur Berechnung herangezogen haben und die leichteren Formen, d. h. die interinsulären und insulären Cirrhosen, die ganz wesentlich häufiger

Tabelle 1

Zusammenstellung der Sektionen des pathologischen Institutes der Universität Zürich

Gesamtzahl der Sektionen 1947–1953	12 069	1000‰
Fälle von Diabetes mellitus	403	33‰
Fälle von anulärer Laennecscher Lebercirrhose	302	25‰
Kombinationsfälle von anulärer Laennecscher Lebercirrhose mit Diabetes mellitus	29	2,4‰

Tabelle 2
Kombinationsfälle von anulärer Laennec'scher Lebercirrhose mit Diabetes mellitus

Fall Nr.	Sekt.-Nr. und Geschlecht	Todes- alter	Zeitpunkt der Diagnose		Chron. Alkohol- abusus	Unmittelbare Todesursache
			Diabetes	Leber- cirrhose		
1	657/47 ♂	73	59	69	—	Perforiertes Ulcus duodeni
2	705/47 ♂	67	64	67	+	Kachexie, Herz- insuffizienz
3	240/48 ♀	81	61	Sektion	—	Kachexie, Herz- insuffizienz
4	563/48 ♂	64	63	63	+	Sepsis
5	6/49 ♂	64	?	Sektion	+	Kachexie, Herz- insuffizienz
6	498/49 ♂	69	52	69	—	Coma diabeticum nach Noma
7	533/49 ♂	69	51	68	—	Coma hepaticum, Leukämie
8	207/50 ♂	68	55	66	+	Coma hepaticum
9	432/50 ♂	57	54	54	+	Oesophagusvaricen- blutung
10	988/50 ♂	66	66	61	+	Kachexie, Herz- insuffizienz
11	1040/50 ♀	60	52	59	—	Colisepsis
12	1200/50 ♂	65	57	65	—	Kachexie, Herz- insuffizienz
13	471/51 ♂	59	46	56	—	Pyelonephritis
14	485/51 ♂	61	56	58	+	Oesophagusvaricen- blutung
15	829/51 ♂	73	72	72	+	Lungentuberkulose
16	1578/51 ♀	68	54	67	—	Kachexie, Herz- insuffizienz
17	1623/51 ♂	51	51	51	+	Coma hepaticum
18	634/52 ♂	66	42	Sektion	—	Kachexie, Herz- insuffizienz
19	846/52 ♀	91	87	Sektion	—	Kachexie, Herz- insuffizienz
20	865/52 ♀	63	61	Sektion	—	Peritonitis bei Colon- karzinom
21	1698/52 ♀	84	62	Sektion	+	Kachexie, Herz- insuffizienz
22	295/53 ♂	60	59	55	+	Oesophagusvaricen- blutung
23	398/53 ♀	79	61	Sektion	—	Kachexie, Herz- insuffizienz

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Fall Nr.	Sekt.-Nr. und Geschlecht	Todes- alter	Zeitpunkt der Diagnose		Chron. Alkohol- abusus	Unmittelbare Todesursache
			Diabetes	Leber- cirrhose		
24	465/53 ♀	63	?	Sektion	+	Coma hepaticum
25	524/53 ♀	69	49	Sektion	—	Diabet. Gangrän
26	1473/53 ♂	59	?	Sektion	—	Kachexie, Herz- insuffizienz
27	1516/53 ♂	84	84	84	—	Kachexie, Herz- insuffizienz
28	1610/53 ♂	50	49	46	+	Oesophagusvaricen- blutung
29	1672/53 ♂	76	71	68	+	Leberinsuffizienz

Tabelle 3

Zusammenstellung der Kombinationsfälle von anulärer Laenneescher Lebercirrhose mit Diabetes mellitus

	Anzahl	‰	Durchschnittsalter	Alkoholiker
Kombinationsfälle	29	2,4	67,5	14
Männer	20	1,6	65	12
Frauen	9	0,8	73	2

sind als die anulären, nicht miteingeschlossen haben, so ist die Häufigkeit des Zusammentreffens beider Krankheiten noch viel größer.

Zeitliche Verhältnisse

Aus dieser relativen Häufigkeit darf aber nicht ohne weiteres auf das Vorliegen von unpigmentierten Grenzfällen der Hämochromatose geschlossen werden. Vielleicht ermöglichen die zeitlichen Verhältnisse, d. h. die Bestimmungen des Auftretens der Lebercirrhose und des Diabetes mellitus beim Einzelkranken derartige Rückschlüsse. Die mutmaßlichen Zeitangaben sind aus Tab. 1 ersichtlich.

In 18 Fällen wurde die Zuckerkrankheit klinisch zuerst erfaßt. Die mittlere Zeitspanne zwischen Auftreten der Zuckerkrankheit und der ersten Cirrhosezeichen beträgt dabei durchschnittlich 10 Jahre. Da die ersten Symptome der Cirrhose aber häufig nur schwer zu fassen sind, müssen diese Zeitangaben mit größter Vorsicht aufgenommen werden. So wurden 9 Cirrhosen klinisch nicht erkannt und erst bei der Autopsie diagnostiziert. Bei 2 Fällen dieser Gruppe liegt sehr wahrscheinlich eine posthepatitische Cirrhose vor, und zwar ein Folgestadium einer sogenannten Inokulationshepatitis oder homologen Serumhepatitis.

Fall 11¹. 60jähr. Frau, geb. 1890, gest. 1950. S. Nr. 1040/50.

Die Patientin erkrankt bereits 1925 mit 35 Jahren an einer Gelbsucht. 1942, im 52. Altersjahr, wird eine leichte Zuckerkrankheit manifest, die nur eine vorübergehende Insulinbehandlung notwendig macht. 1949, mit 59 Jahren, muß die Patientin wegen einer Gelbsucht in der med. Universitätsklinik Zürich (Prof. W. Löffler) hospitalisiert werden. Während der Gelbsucht besteht ein Ascites, der mehrmals abpunktiert wird, sich aber später spontan zurückbildet. Da die Patientin vor der Gelbsucht zahlreiche Injektionen erhalten hat, wird eine Inokulationshepatitis angenommen. Der Zeitpunkt der Inokulation kann aber anamnestisch nicht sicher festgestellt werden. 1950, im 60. Altersjahr, erneute Aufnahme in die med. Universitätsklinik Zürich in sehr schlechtem AZ. Herz beidseits vergrößert mit systolischem Geräusch über der Spitze. Blutdruck 130/70 mm Hg. Ekg.: schwere Myokardschädigung. Abdomen aufgetrieben. Leber zwei Querfinger unter dem Rippenbogen, derb. Milz nicht palpabel. Kindskopfgroßer Tumor im Unterbauch. Fehlender Achillessehnenreflex re. Zucker im Urin stark positiv. Aceton negativ. Blutzucker 640 mg%. Hb. 68%. Leukocyten 17 500 mit starker Linksverschiebung. Thrombocyten 19 200. Rest-N 47 mg%. Quick 60%. Alkalische Phosphatase 15 B.E. Weltmannsches Koagulationsband verbreitert. Blutkulturen: Colibazillen.

Mit Insulin konnte der Diabetes ordentlich eingestellt werden. Die Patientin starb jedoch vier Wochen nach Klinikeintritt an Kreislaufversagen und Colisepsis.

Sektionsdiagnose: Endocarditis ulcero-polyposa der Mitralklappen (Coli). Septisch-embolische Myocarditis. Multiple septisch-embolische Hirnblutungen. Pyelonephritis li. und Cystopyelitis re. Anuläre Laennecsche Lebercirrhose. Portale Stauungsmilz. Ascites. Uterus myomatosus.

Leber 1790 g schwer mit den makroskopischen Zeichen einer anulären Cirrhose. Histologisch sind die Leberzellen in Bändern und Guirlanden angeordnet. In den breiten Bindegewebssepten finden sich spärliche Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen und fast keine Gallengangswucherungen. Es handelt sich um ein Bild, das nach *Bergstrand* für postdystrophische Cirrhosen charakteristisch ist, wobei die Cirrhose nach seiner Einteilung dem Stadium III zuzuteilen wäre.

Es ist somit anzunehmen, daß es sich bei diesem Falle um eine Cirrhose nach durchgemachter Hepatitis handelt.

Fall 17. 51jähr. Mann, geb. 1900, gest. 1951. S. Nr. 1623/51.

1927, mit 27 Jahren Pleuritis exsudativa li. Im 51. Altersjahr, 1951, cavernöse Lungentuberkulose li., weswegen eine einseitige Thorakoplastik ausgeführt werden muß. Gleichzeitig wird ein leichter Diabetes festgestellt, der anfänglich mit Insulin, später nur noch mit Diät behandelt wird. Fünf Monate nach der Operation tritt ein langsam zunehmender Icterus auf. Schwer ikterisch wird der Patient schließlich in die med. Poliklinik Zürich (Prof. P. H. Rossier) eingewiesen. AZ stark reduziert, Gewichtsabnahme, Oligurie. Dämpfung über dem linken Ober- und Mittelfeld mit zum Teil klingenden Rasselgeräuschen. Leber ziemlich derb, grobhöckerig, auf Metastasen verdächtig. Ascites. Milz nicht palpabel. Urinzucker +. Aceton negativ. Blutzucker 145 mg%. Blutbild mit Plasmazellen und Lymphocytenvermehrung. Blutsenkungsreaktion 10 mm in der ersten Stunde. Bilirubin 24 mg%. Quick 30%.

¹ Den Herren Prof. M. Bleuler, Prof. A. Brunner, Prof. W. Gloor, Prof. W. Löffler, Prof. P. H. Rossier, Fräulein Dr. G. Birnstiel, Zürich, ferner den Herren Dr. H. Jutz, Thalwil, Dr. R. Schäfer, Zürich, Dr. O. Schildknecht, Münsterlingen, und PD. Dr. O. Spühler, Zürich, bin ich für die Überlassung der Krankengeschichten zu großem Dank verpflichtet.

Alkalische Phosphatase 11,7 B.E. Takata-. Kephalin-Cholesterin-Reaktion und Weltmannsches Koagulationsband zeigen deutlich pathologische Werte.

Auch in diesem Falle wird wegen der zahlreichen operativen Eingriffe und Injektionen eine Inokulationshepatitis angenommen. Der Diabetes bleibt während des Spitalaufenthaltes unverändert. Tod drei Wochen nach Spitaleintritt unter den Erscheinungen der Leberinsuffizienz.

Sektionsdiagnose: Schubweise verlaufende Lebercirrhose, Pankreasfettgewebnekrose. Ascites (13 l). Portale Stauungsmilz. Allgemeiner Icterus. Iktorische Nephrose. Oesophagusvaricen. Schiefrißiges Indurationsfeld in beiden Lungenspitzen mit kreidigen tuberkulösen Herden li. und erweiterten Bronchien beidseits. Status nach 4-Rippen-Plastik li. Pleuritis chronica fibrosa adhaesiva totalis beidseits.

Leber 1850 g schwer, mit anulärer Cirrhose. Histologisch handelt es sich um eine sehr ausgedehnte Cirrhose, mit Zeichen verschiedener Schübe. Im Vordergrund steht die Vermehrung des Bindegewebes, welches das Parenchym durchzieht und dieses in verschieden große Pseudoläppchen unterteilt. Das Parenchym zeigt alle Grade der regressiven Veränderung bis zu Nekrosen, in denen man noch Galle- und Lipofuscinpigment sowie sudanpositive Massen nachweisen kann. An verschiedenen Stellen finden sich entzündliche Infiltrate und reichlich Gallengangswucherungen.

Obwohl der pathologisch-anatomische Befund nicht eindeutig ist, so ist trotzdem nach dem klinischen Verlauf eine posthepatitische Cirrhose anzunehmen.

Es ist möglich, daß auch noch andere Fälle dieser Gruppe unter die Formen posthepatitischer Cirrhosen einzureihen sind, doch fehlen eindeutige klinische und pathologisch-anatomische Hinweise.

Bei 7 Patienten wurden Cirrhose und Zuckerkrankheit gleichzeitig nachgewiesen. 5 dieser 7 Patienten waren schwere Alkoholiker. Es ist sehr wahrscheinlich, daß einige dieser Fälle im Grunde genommen der nächsten Gruppe zuzurechnen sind.

Nur in 4 Fällen ging die Lebercirrhose aber eindeutig dem Diabetes mellitus voraus. Im Durchschnitt traten die ersten Symptome der Cirrhose dabei 4 Jahre vor dem Diabetes mellitus auf. Nach dem Verlauf ist in erster Linie bei diesen 4 Beobachtungen an eine «forme fruste» von Hämochromatose zu denken. Tatsächlich wurde bei einem dieser Patienten klinisch eine Hämochromatose vermutet, die autoptisch aber nicht bestätigt werden konnte.

Fall 28. 50jähr. Mann, geb. 1903, gest. 1953. S. Nr. 954/53.

Der Patient, ein chronischer Alkoholiker, leidet seit 1949, seinem 46. Lebensjahr, an einer Lebercirrhose. Leber groß und hart. Der Patient ist periodenweise gelb, leidet an häufigem Erbrechen und zeigt Symptome einer hämorrhagischen Diathese. Erst 1952, im Alter von 49 Jahren, wird ein leichter Diabetes mellitus festgestellt, der mit Diät kompensiert werden kann. 1953, im 50. Lebensjahr, Einweisung wegen Oesophagusvaricenblutung in die med. Universitätsklinik Zürich (Prof. W. Löffler). Allgemeinzustand sehr schlecht. Haut ikterisch. Leber vergrößert, derb. Milz nicht palpabel. Blutdruck 170/80 mm Hg. Ekg.: Sinustachykardie, Myokardose. Urinzucker ++. Aceton +. Blutzucker 430 mg%. Hb. 64%. Erythrocyten 2 900 000. Leukocyten 15 400 mit einer Linksverschiebung von 35%. Thrombocyten reichlich. Faktor V 30%. Faktor VII 26%. Prothrombin 25%. Antithrombin an der oberen Grenze der Norm. Quick 35%. Serumeisen 170 mg%. Alkalische Phosphatase 14,4 B.E. Serumbilirubin 7,2 mg%. Rest-N 31,6 mg%. Wegen der Lebercirrhose

und leicht verstärkter Pigmentierung der belichteten Hautstellen und ferner wegen des Diabetes mellitus wird eine Hämochromatose angenommen. Eine genaue Abklärung ist aber nicht möglich, da der Patient wegen weiterer Oesophagusvarizenblutungen bereits einen Tag nach Klinikeintritt stirbt.

Sektionsdiagnose: Anuläre Lebercirrhose. Milzschwellung. Gastritis haemorrhagica erosiva. Hämorrhagische Diathese. Mäßige Arteriosklerose mit Geschwürsbildung in der Aorta abdominalis. Feinfleckige Myokardfibrose.

Leber 2600 g schwer, zeigt makroskopisch und mikroskopisch die typischen Veränderungen einer anulären Laennecschen Lebercirrhose. Im Pankreas ebenfalls geringe Fibrose.

Die nach dem klinischen Verlaufe vermutete Hämochromatose konnte bei der Autopsie mangels der typischen Pigmentierung nicht bestätigt werden.

Drei weitere Beobachtungen zeigen einen ähnlichen Verlauf:

Fall 10. 66jähr. Mann, geb. 1884, gest. 1950. S. Nr. 988/50.

1937, mit 53 Jahren erkrankt der Patient an Morbus Bang, 1945, im Alter von 61 Jahren, wird bei dem schweren Äthyliker eine Lebercirrhose festgestellt. 1950, im 66. Altersjahr, wird ein Diabetes mellitus entdeckt. Der Patient wird in der Folge zu Hause mit Insulin behandelt. Wegen Lymphadenitis und Lymphangiitis im Gebiete der rechten Leiste wird der Patient in die med. Klinik des Kantonsspitals Münsterlingen (Dr. O. Schildknecht) eingewiesen. Allgemeinzustand reduziert. Herz beidseits verbreitert. Blutdruck 120/70 mm Hg. Ekg.: Pathologischer Linkstyp, Myokardschaden, Sinustachykardie. Abdomen aufgetrieben. Bauchumfang 104 cm. Leber vier Querfinger unter dem Rippenbogen, derb. Milz nicht palpabel. Urinzucker positiv. Aceton negativ. Blutzuckerwerte bis 500 mg%. Agglutination auf Bang negativ. Takata-Reaktion ++. Mit Insulin sinken die Blutzuckerwerte ab. Zwei Wochen nach Klinikeintritt stirbt der kachektische Patient.

Sektionsdiagnose: Anuläre Lebercirrhose mit Adenombildung. Ascites 3600 cm³. Portale Stauungsmilz mit akut entzündlicher Veränderung. Gastritis chronica mit hämorrhagischen Erosionen. Pankreasatrophie und -cirrhose. Cystitis haemorrhagica.

Leber: 1280 g schwer; mikroskopisch: interinsuläre bis anuläre Laennecsche Cirrhose mit Adenombildung. Im Pankreas sind die Acini von deutlich verbreitertem Interstitium umgeben.

Fall 22. 60jähriger Mann, geb. 1893, gest. 1953. S. Nr. 295/53.

1948, im 55. Altersjahr, zeigen sich beim Patienten, einem Äthyliker, die ersten Anzeichen einer Lebercirrhose. Zwei Jahre später treten Symptome einer Leberinsuffizienz auf, die aber auf Leberschondiät wieder verschwinden. 1951, im Alter von 58 Jahren. Bluterbrechen. Ein Jahr später wird der Patient wegen Erysipels in der chir. Universitätsklinik Zürich (Prof. A. Brunner) hospitalisiert. Hier wird ein leichter Diabetes diagnostiziert, welcher keine Insulinbehandlung notwendig macht. 60jährig, 1953, wird der Patient in die med. Universitätsklinik Zürich (Prof. W. Löffler) eingewiesen. Schlechter Allgemeinzustand. Haut subikterisch, atrophisch. Lungenstauung mit Pleuraerguß re. Leber und Milz wegen Ascites nicht sicher palpabel, auch nicht nach der Punktion. Der Ascites füllt sich nach der Punktion rasch nach. Schlechte Diurese. Urinzucker positiv. Blutzucker 140 mg%. Die Zuckerbelastung ergibt eine pathologische Kurve im Sinne eines Diabetes. Die blutchemischen Befunde zeigen einen schweren Leberschaden. Quick 30%. Takata-, Kephalin-, Cholesterin-, Weltmann- und Bromsulfaleintest ergeben stark pathologische Resultate. Alkalische Phosphatase 6,3 B.E.

Progrediente Verschlechterung des Allgemeinzustandes und massive Haematemesis führen zwei Wochen nach Spitaleintritt zum Tode des Patienten.

Sektionsdiagnose: Anuläre Laennecsche Lebercirrhose. Oesophagusvaricen. Profuse Magenblutung bei hämorrhagischen Erosionen. Infizierter Ascites 3000 cm³. Peritonitis chronica tuberculosa. Akut entzündliche Milzschwellung bei portaler Stauungsmilz.

Leber 1250 g schwer, makroskopisch und mikroskopisch mit dem Bild einer anulären Laennecschen Lebercirrhose mit starker Regeneration bis zur Hepatombildung. In der Pankreasdrüse zahlreiche weißliche Fettgewebsnekrosen.

Fall 29. 76jähr. Mann, geb. 1877, gest. 1953. S. Nr. 1672/53.

1942, mit 63 Jahren, wird bei dem Patienten, einem Aethyliker, eine Magenresektion nach Billroth II wegen Ulcus duodeni vorgenommen. Sechs Jahre später wird ein leichter Diabetes diagnostiziert, nachdem in der Zwischenzeit die Lebercirrhose schon manifest geworden ist. 1953, mit 76 Jahren, tritt Dekompensation der Leberfunktionen auf. Es muß in der Folge häufig in großen Mengen Ascites abpunktiert werden. Einweisung des Patienten in das Stadtsptial Waid, Abteilung für Chronisch-krankte (Dr. R. Schäfer). AZ reduziert. Herz nach re. verbreitert. Blutdruck 140/80 mm Hg. Abdomen aufgetrieben. Leber klein, derb und höckerig. Milz nicht palpabel. Beinödeme. Urinzucker positiv. Aceton negativ. Blutzucker 210 mg%. Hb. 85%. Weißes Blutbild o. B. Blutsenkungsreaktion 25 mm in der ersten Stunde. Gesamteiweiß stark erniedrigt, 4,4 mg%. Bilirubin 2,0 mg%. Takata- und Kephalin-Cholesterin-Reaktion positiv. Rest-N 36 mg%.

Zunehmender Kräftezerfall führt drei Wochen nach Klinikeintritt zum Tode des Patienten.

Sektionsdiagnose: Atrophische Laennecsche Lebercirrhose, anuläres Stadium. Hämosiderose der Milz. Ascites. Pankreasfibrose mit Fettgewebsnekrose. Dilatation des re. Herzens. Braun-atrophisches Myokard.

Leber. 850 g schwer, cirrhotisch umgebaut. Im Bindegewebe starke lymphoplasmacelluläre Infiltration.

Bei diesen vier Beobachtungen geht die anuläre Laennecsche Lebercirrhose eindeutig dem Diabetes mellitus voraus. Nach dem zeitlichen Verhalten könnte es sich deshalb um eine Hämochromatose handeln, bei der die Lebercirrhose in der Regel vor dem Diabetes mellitus in Erscheinung tritt. Bei allen vier Fällen fehlt aber die typische Pigmentablagerung in der Haut und in den inneren Organen. Der sichere Beweis einer Hämochromatose läßt sich daher nicht erbringen. Nach den zeitlichen Beziehungen zwischen Auftreten der Laennecschen Lebercirrhose und Einsetzen des Diabetes mellitus scheint die Annahme aber doch berechtigt, daß sich in der Gruppe der Kombinationsfälle einzelne Beobachtungen verbergen, die einem unpigmentierten Vorstadium einer Hämochromatose entsprechen könnten. Man muß sich deshalb fragen, ob diese Fälle vielleicht pathologisch-anatomisch besonders gekennzeichnet sind.

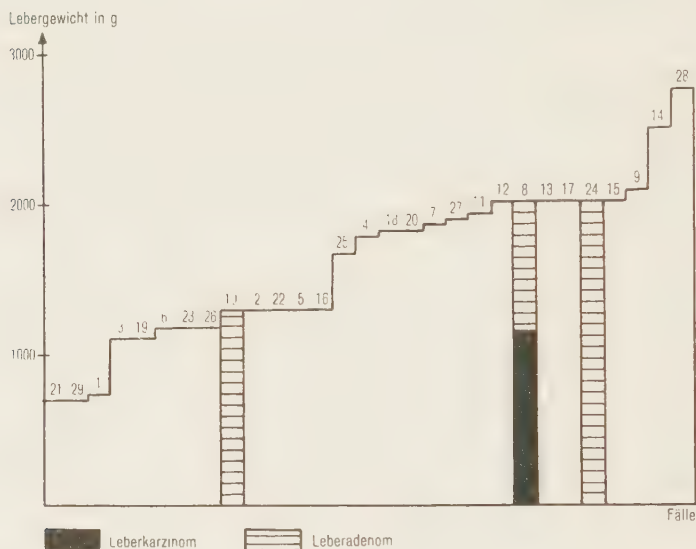
Pathologisch-anatomische Befunde

Ich beschränke mich auf die Mitteilung der an Leber und Pankreas gemachten Feststellungen.

Leber: Die Lebergewichte sind aus Tab. 4 ersichtlich. Das Durchschnittsgewicht beträgt 1510 g. Bei annähernd der Hälfte der Patienten liegt eine atrophische, bei den übrigen eine deutlich hypertrophische Lebercirrhose

vor. Das makroskopische Bild der Leber ist sonst einheitlich und entspricht sowohl bei den atrophischen wie hypertrophischen Formen demjenigen der anulären Laennec'schen Lebercirrhose. Ein besonderer Cirrhosetyp ist makroskopisch darunter aber nicht identifizierbar. Auch mikroskopisch handelt es sich um weitgehend identische Veränderungen: die Läppchen sind ganz unregelmäßig und werden durch ungleich geformte und ungleich große Pseudoläppchen ersetzt. Diese bilden ein unregelmäßiges Mosaik. Die Binde-

Tabelle 4
Lebergewichte der Kombinationsfälle



gewebssäume sind wechselnd breit. Sie schließen Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen ein. Gallengangswucherungen sind fast durchwegs recht deutlich. Die Leberzellen, die in ganz unregelmäßigen Balken angeordnet sind, sind verschieden groß und zeigen alle Grade der Degeneration bis zur Nekrose. Mehrkernige Leberzellen sind häufig, ausgedehnte Partien sind verfettet. Regeneratbildungen sind im allgemeinen eher spärlich. In zwei Fällen ist ein größeres Adenom (Fälle 10 und 24), in einem weiteren zudem ein primäres Leberkarzinom vorhanden (Fall 8). Eine abweichende Struktur zeigt einzig Fall 11, bei dem es sich wahrscheinlich um eine posthepatitische und postdystrophische Lebercirrhose nach Inokulationshepatitis handelt, und Fall 18, der das von *Hedinger* bei der Hämochromatose häufig beobachtete Bild der sogenannten regelmäßigen Lebercirrhose bietet, bei der die Pseudoläppchen gleichmäßig in Art von regelmäßigen Plättchenbelägen angeordnet sind.

Fall 18. 66jähr. Mann, geb. 1886, gest. 1952. S. Nr. 634/52.

1919, im Alter von 33 Jahren, macht der Patient eine Lues durch. Seit 1928, seinem 42. Altersjahr ist ein leichter Diabetes mellitus bekannt, der kurze Zeit mit Diät behandelt wird. 1948, im 60. Altersjahr, Cholecystektomie wegen Cholelithiasis, ein Jahr später wird eine chronische Pancreatitis diagnostiziert. 1952, mit 66 Jahren, Einweisung in die med. Universitätsklinik (Prof. W. Löffler) wegen zunehmender Angina pectoris.

Bei der Aufnahme ist der Patient in ordentlichem AZ. Herz nicht verbreitert. Leber: knapp palpierbar, derb, Oberfläche unregelmäßig, leicht druckdolent. Milz nicht vergrößert. Blutdruck 130/80 mm Hg. Keine kardialen Dekompensationserscheinungen. Fehlende Pulsationen beider Fußarterien. Urinzucker positiv. Blutzucker 180 mg%. Serumbilirubin 1,1 mg%. Die Leberfunktionsproben ergeben physiologische Resultate.

Während des Klinikaufenthaltes erleidet der Patient einen Myokardinfarkt und stirbt.

Sektionsdiagnose: Frischer Hinterwandinfarkt. Etwas älterer Vorderwandspitzeninfarkt mit Parietalthrombose. Schwere Coronarsklerose, herdförmig, stenosierende Form. Frische thrombotische Verschlüsse des Ramus descendens der A. coronaria sinistra und eines Astes der A. coronaria dextra. Anuläre Lebercirrhose. Portale Stauungsmilz. Gastritis chronica. Hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut.

Leber 1650 g schwer, in Art einer anulären Laennecschen Cirrhose umgebaut. Mikroskopisch sind die Pseudolobuli auffallend gleichartig. Die Bindegewebssäume weisen überall die gleiche Breite auf. In den Glissonschen Scheiden findet man entzündliche Infiltration. Gallengangswucherungen bestehen nur in geringem Ausmaße. Im Pankreas stellenweise geringe Verbreiterung des Zwischengewebes.

Die Vermutung, unter diesen Kombinationsfällen eine Gruppe pathologisch-anatomisch einheitlicher und möglicherweise für Frühstadien der Hämochromatose typischer Lebercirrhosefälle herausgreifen zu können, hat sich nicht bestätigt. Das Vorliegen von Hämochromatosegrenzfällen ist aber

Tabelle 5
Verlauf der verschiedenen Cirrhosearten

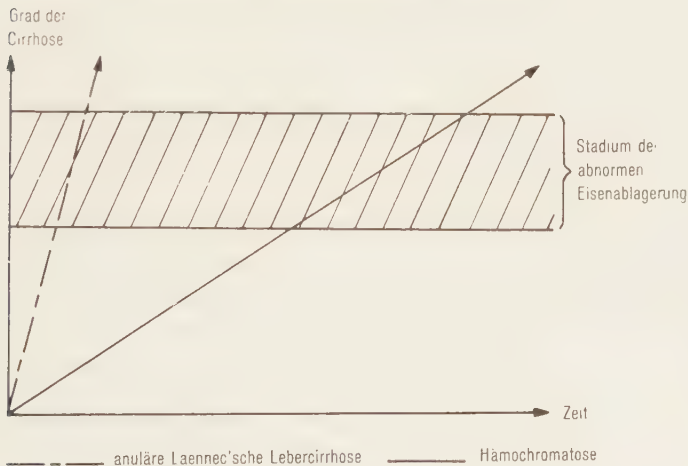


Tabelle 6
Pathologisch-anatomische Veränderungen des Pancreas*

Fall Nr.	Cirrhose		Inselapparat	Lipo- matose	Entzündung	Pigment
	grob	fein				
1	—	—	o. B.	(+)	—	—
2	+	—	o. B.	+	—	Hämosiderin (+)
3	(+)	+	Atrophisch	—	+	—
4	(+)	+	Postmortal zersetzt	+	+	—
5	+	(+)	Fibrose, Amyloidose	+	—	—
6	+	+	o. B.	—	—	—
7	—	(+)	o. B.	—	—	—
8	—	+	Hypertrophisch	—	(+)	—
9	+	—	Fibrose	+	—	Hämofuscin +
10	+	+	o. B.	—	(+)	—
13	—	—	o. B.	+	—	—
14	(+)	+	Feintropfige Ver- fettung	+	—	—
15	—	—	o. B.	—	++	—
16	++	+	o. B.	(+)	++	—
17	—	(+)	Postmortal zersetzt	(+)	++	—
18	—	(+)	o. B.	(+)	—	—
21	++	+	Atrophisch	++	++	—
22	++	+	Hypertrophisch	—	—	—
24	++	+	Postmortal zersetzt	++	(+)	Hämosiderin +
25	—	—	Feintropfige Ver- fettung	+	—	—
26	++	+	Sklerose	+	—	—
27	+	+	o. B.	—	(+)	—
28	+	(+)	o. B.	+	—	—
29	+	+	o. B.	+	(+)	—

* Die nicht angeführten Fälle konnten wegen zu starker postmortalen Zersetzung nicht histologisch untersucht werden.

trotzdem nicht auszuschließen, da auch typische Hämochromatosefälle kein einheitliches Leberbild aufweisen. Auffallend ist die große Häufigkeit, ja das fast ausschließliche Vorkommen relativ unregelmäßiger und aktiver Cirrhosen. Dieser Befund würde mit der Annahme *Hedingers* übereinstimmen, daß Lebercirrhosen nur dann zu einer eigentlichen Hämochromatose führen, wenn sie entweder dem ruhigen, stationären Typ angehören wie Fall 18 oder wenn sie im Falle der relativ rasch fortschreitenden Cirrhosen durch Krankheiten wie Komplikationen des blutbildenden Systems kom-

pliziert werden, die zu einer verstärkten Eisenresorption führen. Es wäre also möglich, daß es sich bei diesen Kombinationsfällen zum Teil um Hämochromatosegrenzfälle handelt, die das für die pathologische Eisenaufnahme wichtige Krankheitsstadium zu rasch durchlaufen (Tab. 5).

Pancreas: Die am Pankreas erhobenen Befunde sind in Tab. 6 zusammengestellt. Die Veränderungen sind ganz uneinheitlich. Irgendwelche typischen Befunde, die eine besondere Gruppe herausarbeiten lassen, sind auch hier nicht erkennbar. Meine Feststellungen decken sich mit der Beobachtung von *Stinson*, *Baggenstoss* und *Morlock*, die bei je 75 Patienten mit oder ohne Lebercirrhose das Pankreas untersuchten und in beiden Gruppen eine fast gleichartige Mannigfaltigkeit pathologischer Befunde fanden. Die einzigen Pankreasläsionen, welche in der Cirrhosegruppe wesentlich häufiger waren, sind interstitielle Entzündung, mäßige bis schwere interlobuläre Fibrose sowie Erweiterung von Drüsenbläschen und Ausführungsgängen. Es ist anzunehmen, daß diese Pankreasläsionen durch die gleichen Faktoren bedingt wurden, die auch die Lebercirrhose hervorriefen. Wie bei der Hämochromatose kommen fein- und grobfleckige Cirrhosen und Mischformen vor; das Ausmaß der Cirrhose ist aber viel geringer, wie auch Pigmentablagerungen eher selten sind. Die Inseln sind wie bei der Hämochromatose teils normal, teils numerisch reduziert oder vermehrt.

Zusammenfassung

Auf Grund unserer Untersuchungen an den Sektionsfällen des pathologischen Universitätsinstitutes Zürich ist nicht daran zu zweifeln, daß Kombinationsfälle von Diabetes mellitus mit anulärer Laennecscher Lebercirrhose häufiger sind, als der zufälligen Erwartung entsprechen würde. So finde ich auf 12 069 Sektionen 29 Kombinationsfälle, was einer Häufigkeit von $2,4\frac{1}{100}$ entspricht, die ungefähr 3mal größer ist als die Wahrscheinlichkeit des zufälligen Zusammentreffens. Bei einem Großteil, bei 18 dieser 29 Kombinationsfälle, scheint der Diabetes mellitus der Leberkrankheit voranzugehen, wobei die Lebercirrhose bei zwei Patienten Folge einer Inokulationshepatitis sein dürfte. Bei 7 Fällen wurden Cirrhose und Zuckerkrankheit gleichzeitig entdeckt. Es ist anzunehmen, daß bei diesen Beobachtungen die Cirrhose älteren Datums ist als der Diabetes und daß sie daher zum Teil der letzten Gruppe von 4 Patienten zuzurechnen sind, bei denen die Lebercirrhose dem Diabetes vorausging. Gerade diese Fälle erinnern in ihrem klinischen Verlauf an eine Hämochromatose, bei der die Zuckerkrankheit zeitlich in der Regel der Lebercirrhose folgt. Der Beweis, daß es sich um unvollständige Formen von Hämochromatose handeln könnte, ist aber vorläufig nicht zu erbringen, da besondere pathologisch-anatomische Hinweise, die eine Abtrennung dieser Cirrhosefälle von Beobachtungen mit gewöhnlichen Laennecschen Cirrhosen ermöglichen würden, fehlen. Auch am Pankreas sind autoptisch keine einheitlichen Befunde zu erheben.

Bergstrand, H.: Über die akute und chronische gelbe Leberatrophy. G. Thieme, Leipzig 1930. – *Constam, Ch.*: Helv. med. Acta **10**, 507 (1943). – *Fränkel, J. J.*, *Asbury, C. E.*, und *Baker, L. A.*: Arch. intern. Med. **86**, 376 (1950). – *Hedinger, Chr.*: Helv. med. Acta Suppl. 32 zu **20** (1953). – *Joslin, E. P.*: Treatment of Diabetes mellitus. 6. Aufl. Lea & Febinger, Boston 1937. – *Levy, C. M.*, *Ryan, C. M.*, und *Fineberg, J. C.*: Amer. J. Med. **8**, 137 (1950). – *Marie, P.*: Sem. méd. Paris **15**, 229 (1895). – *Noorden, K. v.*: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. J. Springer, Berlin und Wien 1927. – *Reinberg, M. H.*, und *Lipson, M.*: Ann. intern. Med. **33**, 1195 (1950). – *Rösle R.*: Entzündungen der Leber. S. 243 im Handb. der spez. path. Anat. u. Hist. von F. Henke und O. Lubarsch, Bd. 5, 1. Teil. J. Springer, Berlin und Wien 1930. – *Schliack, V.*: Statistisch-Klinische Diabetesfragen. Akademische Verlagsgesellschaft Geest, Leipzig 1953. – *Sheldon, J. H.*: Haemochromatosis. Oxford University Press, Humphrey Milford, London 1935. – *Stinson, J. C.*, *Baggenstoss, A. H.*, und *Morlock, C. G.*: Amer. J. clin. Path. **22**, 117 (1952).

Herrn Prof. Dr. *E. Uehlinger* danke ich dafür, daß er das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglichte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. *Chr. Hedinger*, der mir stets mit freundlichem Rat zur Seite stand.

Curriculum vitae

Am 18. Oktober 1923 wurde ich in Realp (Uri) als Bürger dieser Gemeinde geboren. Die Primarschule absolvierte ich in Altdorf. Das Gymnasium besuchte ich im Kollegium Altdorf, wo ich 1944 die Maturitätsprüfung bestand. Die vorklinischen sowie die klinischen Semester belegte ich an der Universität Zürich, mit Ausnahme von zwei Auslandssemestern in Innsbruck. Im Frühjahr 1952 bestand ich das Staatsexamen in Zürich. Seither arbeitete ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik (Chefarzt Dr. *J. Oberholzer*) und an der Frauenklinik (Chefarzt PD. Dr. *O. Küser*) des Kantonsspitals St. Gallen.

